

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 640 970

②1 N° d'enregistrement national :

88 17327

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 C 233/57; C 07 D 209/20; A 61 K 31/16.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 28 décembre 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 26 du 29 juin 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT. — FR.

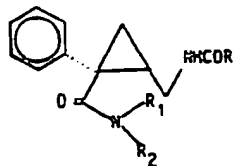
⑦2 Inventeur(s) : Bernard Bonnaud; Dennis Bigg; Jean-
François Patoiseau.

⑦3 Titulaire(s) :

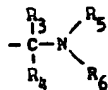
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Martin, Schimpf,
Warcoin et Ahner.

⑤4 Dérivés de « Z » phényl-1 aminométhyl-2 cyclopropane carboxamides et leur application thérapeutique.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux dérivés de formule
générale I :



dans laquelle :
R représente l'hydrogène ou un groupement



où R₃, R₄, R₅, R₆ ne sont pas simultanément des atomes
d'hydrogène et où

R₃ représente :

- l'hydrogène;
- un groupement alcoyle ou hydroxy alcoyle linéaire ou
ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone;

— un groupement aryle, arylalcoyle ou hétéro arylalcoyle tel
que phényl, indolyl-3 méthyl, éventuellement hydroxylés tels
que hydroxyphényl ou (hydroxy-5 indolyl)-3.

R₄, R₅, R₆ représentent indépendamment les uns des autres
l'hydrogène ou un radical alcoyl linéaire ou ramifié comportant
de 1 à 4 atomes de carbone.

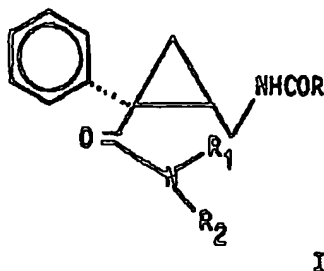
R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un radical
alcoyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de
carbone.

Les dérivés de formule générale I sont employés seuls ou en
association avec d'autres principes actifs pour préparer des
médicaments pouvant être utilisés dans le traitement du sys-
tème nerveux central.

R 2 640 970 - A1

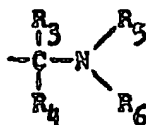
La présente invention, réalisée au Centre de Recherche PIERRE FABRE, a pour objet de nouveaux dérivés de "Z" phényl-1 aminométhyl-2 cyclopropane carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I



dans laquelle :

- R représente l'hydrogène ou un groupement



ou R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ne sont pas simultanément des atomes d'hydrogène et où

R_3 représente :

- l'hydrogène,
- un groupement alcoyle ou hydroxy alcoyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupement aryle, arylalcoyle ou hétéro arylalcoyle tel que phényl, indolyl-3 méthyl, éventuellement hydroxylés tels que hydroxyphényl ou (hydroxy-5 indolyl)-3.

R_4 , R_5 , R_6 représentent indépendamment les uns des autres l'hydrogène ou un radical alcoyl linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone.

- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un radical alcyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone.

En outre, la présente invention couvre, dans le cas des composés possédant un carbone asymétrique au niveau du groupement R, les dérivés "d", "l" et les mélanges racémiques ainsi que les sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables des composés de l'invention.

5

Les composés préférés de la présente invention sont ceux pour lesquels R₁ et R₂ représentent le radical éthyle. A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer plus particulièrement les composés suivants :

10

- Z phényl-1 formamidométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 1

- Z phényl-1 (D valinylaminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 2

15

- Z phényl-1 [(α diméthyl glycyl) aminométhyl]-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 3

- Z phényl-1 (L tryptophanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, fumarate 4

20

- Z phényl-1 (sarcosinyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 5

25

- Z phényl-1 [(NN diméthyl glycyl) aminométhyl]-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, oxalate 6

- Z phényl-1 (L valinyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, fumarate 7

30

- Z phényl-1 (L alanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 8

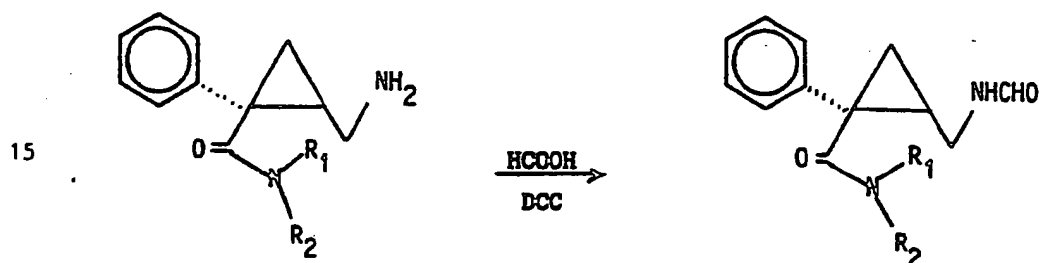
- Z phényl-1 (L phényl glycyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 9

35

La présente invention concerne également la préparation des composés de formule I selon l'un des procédés suivants, à partir de "Z" phényl-1 amino-éthyl-2 cyclopropane carboxamide correspondant II obtenu selon des méthodes connues.

1) Les composés de formule I, dans lesquels $R = H$ peuvent être obtenus par traitement à l'acide formique en présence d'un agent deshydratant tel que la dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant organique tel que le chloroforme.

10



20

II

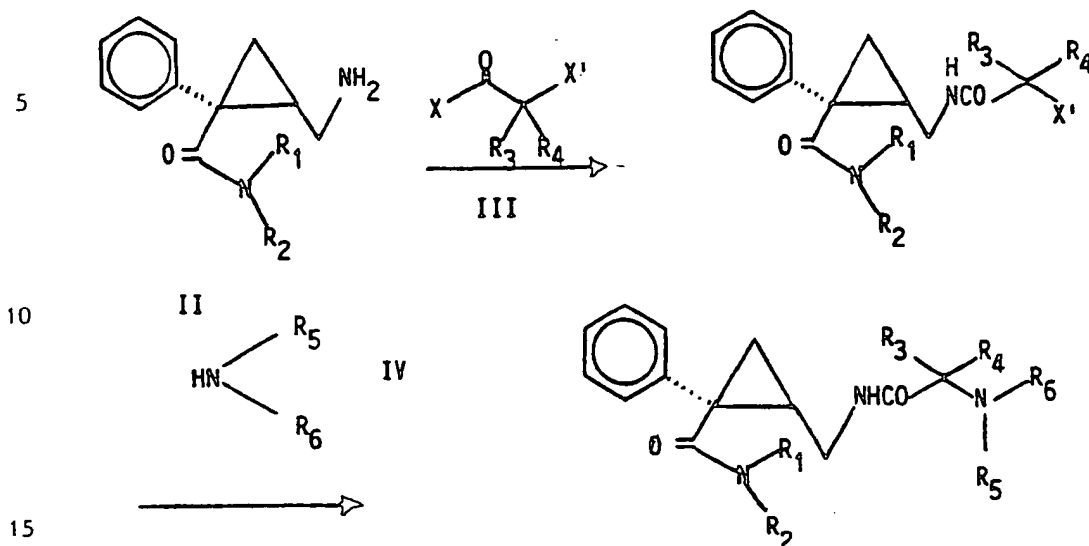
2) Les composés de formule I dans lesquels R est différent de H peuvent être obtenus à partir des composés II :

a) par couplage avec un amino acide N protégé et activé sous des formes telles que chlorure d'acide ou anhydride mixte puis déprotection pour régénérer la fonction amine terminale. On pourra choisir parmi les formes de protections, à titre d'exemple :

- les dérivés phthaloyl, pouvant être déprotégés par hydrazinolys ,
- les dérivés butyloxycarbonyl déprotégés par l'acide trifluoroacétique,
- les dérivés benzyloxycarbonyl déprotégés par hydrogénolyse ;

35

b) par réaction avec un halogénure d' α halogénoacyle III puis traitement par une amine IV



- les substituents R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 ayant la même signification que précédemment

- R_6 a la même signification que précédemment ou représente un radical benzyl pouvant être éliminé par hydrogénolyse pour donner l'amine secondaire ($R_6 = H$)

- X et X' identiques ou différents représentent un atome d'halogène tel que brome ou chlore.

L'invention sera décrite ci-après plus en détail à travers les quelques exemples non limitatifs suivants :

Exemple 1

"Z" phényl-1 formamidométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 1

Dans la solution de 3,3 g (0,016 mole) de dicyclo hexyl carbodiimide t 30 cm³ de chloroforme anhydre, sous agitation sur bain de glace, on ajoute goutte à goutte 16 cm³ (0,032 mole) d solution chloroformique d'acide formique 2M.

A la suspension blanche obtenue, ajouter goutte à goutte la solution de 1.97 g (0.008 mole) de "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide et 20 cm³ de chloroforme anhydre. Après une nuit sous agitation à température ambiante le solvant s'élimine sous vide.

Le résidu est repris par l'éther et l'insoluble est filtré. Le produit attendu cristallise par concentration de la solution étherée.

Poids = 1.5 g (68 %)

CCM (silice Merck GF 254) Rf = 0.53 (chloroforme-méthanol-ammoniaque : 90-9-1).

Exemple 2

"Z"phényl-1 (sarcosinylaminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 5

Dans la suspension 8.47 g (0.03 mole) de chlorhydrate de "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, 9.75 cm³ (0.07 mole) de triéthylamine et 80 cm³ de THF anhydre sous agitation sur bain de glace, introduire goutte à goutte la solution de 2.65 cm³ (0.03 mole) de chlorure de chloroacétyle et 10 cm³ de THF anhydre. Après une nuit sous agitation à température ambiante, le THF est éliminé sous vide et le résidu est repris par l'acétate d'éthyle, lavé par l'acide chlorhydrique dilué. Après séchage sur Na₂SO₄ et filtration, le solvant est éliminé sous vide. L'huile résiduelle est purifiée sur silicagel en utilisant le chloroforme à 1 % de méthanol comme éluant. Après cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 5.12 g (53 %) de "Z" phényl-1 chloroacétylaminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide.

Point de fusion : 112-114°C. IR (KBr) : 1665, 1610 cm⁻¹ (CO).

CCM (Silice Merck GF 254) Rf = 0.56 (toluène 70, dioxane 25, acide acétique 5).

La suspension de 2,5 g (0.0077 mole) de "Z" phényl-1 chloroacétylaminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, 1 g (0.0082 mole) N méthylbenzylamine, 1,4 g (0.01 mole) K₂CO₃ et 20 cm³ de méthyl éthyl céton anhydre est maintenue au reflux sous agitation pendant 5 heures.

Après retour à température ambiante, la suspension est filtrée et les eaux-mères sont amenées à sec sous vide. Le résidu obtenu est extrait par l'acide chlorhydrique dilué. La solution aqueuse est lavée par l'éther, alcalinisée par NaOH (C) et extraite par l'acétate d'éthyle.
5 Après lavage à l'eau, séchage sur SO_4Na_2 et filtration, le solvant est éliminé sous vide et le résidu est purifié sur silicagel en utilisant le chloroforme à 1 % de méthanol comme éluant.

La déprotection du groupement benzyle est effectuée par l'hydrogène en milieu éthanolique (pH acide) en présence de palladium sur charbon.
10 Après élimination du catalyseur et traitement habituel, le produit est isolé sous forme de chlorhydrate.
Poids : 1,8 g (59 %)
CCM (silice GF Merck 254) Rf = 0,33 (chloroforme 90 - méthanol 9 - NH_4OH 1).
15 1).

Exemple 3

- 2 phényl-1 (L valinyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane
20 carboxamide, fumarate 7

Dans la solution de 4,9 g (0,0225 mole) de N terbutoxy carbonyl L valine, $4,12 \text{ cm}^3$ (0,0375 mole) de N méthyl morpholine et 100 cm^3 de THF anhydre, sous agitation sur bain de glace, introduire goutte à goutte
25 2,55 g (0,021 mole) de chloroformiate d'isoprenyle. A la suspension obtenue, on ajoute 4,25 g (0,015 mole) de chlorhydrate "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide (préparé selon le brevet Fr 2.581.059) et maintenir la suspension obtenue 15 heures sous agitation à température ambiante. Le THF est éliminé sous vide, le
30 résidu est repris par l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, à l'HCl N, à l'eau, au CO_2NaH 5N puis à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et filtration, le solvant est éliminé sous vide et l'huile résiduelle est purifiée sur silicagel en utilisant le mélange hexane/acétate d'éthyle (70/30) comme éluant.
35 Le résidu huileux obtenu après élimination du solvant sous vide est traité par 15 cm^3 d'acide trifluoroacétique pendant 4 heures à 25°C .

L'acide trifluoroacétique est éliminé sous vide et le résidu est repris par l'eau. La solution aqueuse alcalinisée par NaOH (C) est extraite par l'acétate d'éthyle. Après séchage sur Na_2SO_4 , filtration et élimination au solvant sous vide, le résidu est isolé sous forme de fumarate (éthanol-éther).

Poids : 2,77 g (40 %)

CCM (silice Merck GF 254) Rf = 0,51 (butanol-acide acétique-eau : 6-2-2).

10 Exemple 4

Z phényl-1 (L alanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 8

15 Dans la suspension de 4,25 g (0,015 mole) de chlorhydrate de "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, 4,9 cm^3 (0,035 mole) de triéthylamine et 50 cm^3 de THF anhydre sous agitation sur bain de glace, introduire goutte à goutte la solution de 3,56 g (0,015 mole) de chlorure de phthaloyl L alanyl et 15 cm^3 de THF anhydre.

20 Après une nuit sous agitation à température ambiante, le THF est éliminé sous vide. Le résidu est repris par l'eau, extrait par l'acétate d'éthyle, lavé par HCl 0,5 N, par l'eau, séché sur Na_2SO_4 , filtré et amené à sec sous vide.

25 L'huile résiduelle obtenue est maintenue au reflux pendant 1 heure 45 en présence de 1,5 cm^3 (0,03 mole) d'hydrate d'hydrazine et 70 cm^3 d'éthanol. L'éthanol est éliminé sous vide et la masse cristalline est traitée par 60 cm^3 d'HCl N pendant 1 heure à température ambiante. Après 30 filtration, les eaux-mères sont alcalinisées par NaOH et extraites par l'acétate d'éthyle. Après séchage sur Na_2SO_4 , filtration et élimination du solvant sous vide, l'huile obtenue est cristallisée dans l'éther iso. Poids : 3,5 g (73 %)

35 CCM (silice Merck GF 254) Rf = 0,68 (CHCl_3 : 80, MeOH : 18, NH_4OH : 2)

Exemple 5

"Z" phényl-1 (L tryptophanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane
carboxamide, fumarate 4

5

La solution de 8,4 g (0,0146 mole) de "Z" phényl-1 (N Benzyloxy carbonyl
L tryptophanylaminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide
(préparé selon la technique décrite dans l'exemple 3) et 100 cm³ de
méthanol est hydrogénéolysé à pression atmosphérique et température
10 ambiante pendant 15 heures en présence de 0,5 g de Pd/C à 10 %. Après
filtration du catalyseur et élimination du solvant, le produit est
purifié sur silicagel (chloroforme/méthanol comme éluant) et isolé sous
la forme de fumarate (éthanol-éther).

Poids : 4,48 g (56 %)

15

CCM (silice Merck GF 254) Rf = 0,59 (chloroforme-méthanol : 50-50).

20

Les produits, objet de l'invention et obtenus selon les exemples décrits
ci-dessus, sont caractérisés par leurs propriétés spectroscopiques, leur
analyse élémentaire et propriétés physicochimiques résumées dans le
tableau I.

25

30

35

Tableau I

N°	Formule brute	P.F.	IR(KBr)	$(\alpha)_D^{20^\circ}$ (C.solvant)
	Masse moléculaire	(°C)	$\sqrt{C=O}(\text{cm}^{-1})$	
1	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 274,36	106-107	1600 1665	
2	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 381,95	154-156	1600 1665	+ 33,6° (2 % eau)
3	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ 331,45	103-105	1610 1660	
4	$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ 548,65	140-150	1600 1665 1700	+ 12,4° (2 % éthanol)
5	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 353,9	158-160	1605 1665	
6	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ 421,48	amorphe	1600 1665	
7	$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ 461,57	124-126	1610 1665 1700	-2,5° (2 % eau)
8	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 317,42	92-96	1605 1660	-7,5° (2 % eau)
9	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 415,97	175-180	1600	+ 4,8° (2 % eau)

Expérimentations

Les expérimentations pharmacologiques ont permis de mettre en évidence de remarquables propriétés antidépressives.

5 Ci-après, sont reportées à titre d'exemple les résultats obtenus avec certains produits de la présente invention comparativement à l'imipramine sur le test à la yohimbine selon Quinton (Br. J. Pharmacol. 1963, 21, 56) chez la souris.

10 Les valeurs de la DE_{50} correspondent à la dose per os qui tue la moitié des animaux ayant reçu une dose sublétales de yohimbine (25 mg/kg).

	<u>Composé</u>	<u>DE_{50} (mg/kg)</u>
15	1	1.9
	3	2.9
	4	7.2
	6	8
	7	3.45
20	8	3.1
	imipramine	7

Applications thérapeutiques

25 Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, les composés de la présente invention peuvent être utilisés dans le traitement de diverses maladies du système nerveux central et plus particulièrement la dépression et l'anxiété.

30 Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être administrées par voie orale.

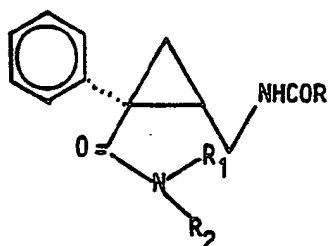
Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

35

Revendications

1 - A titre de composés chimiques nouveaux, les dérivés de "Z" phényl-1
aminométhyl-2 cyclopropane carboxamides répondant à la formule générale

5 I :

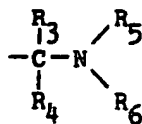


I

dans laquelle :

15

- R représente l'hydrogène ou un groupement



20

ou R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ne sont pas simultanément des atomes d'hydrogène et où

. R_3 représente :

25

- l'hydrogène.

- un groupement alcoyle ou hydroxy alcoyle linéaire ou ramifié
comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un groupement aryle, arylalcoyle ou hétéro arylalcoyle tel que
phényl, indolyl-3 méthyl, éventuellement hydroxylés tels que
hydroxyphényl ou (hydroxy-5 indolyl)-3.

30

. R_4 , R_5 , R_6 représentent indépendamment les uns des autres l'hydrogène
ou un radical alcoyl linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de
carbone ;

35

- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle
linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone ;

leurs sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables et, dans le cas des composés possédant un carbone asymétrique au niveau de R, les dérivés "d", "l" ou le mélange racémique.

5

2 - Un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R_1 et R_2 sont des groupements éthyle.

10

3 - Un composé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- Z phényl-1 formamidométhyl-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 1

15

- Z phényl-1 (D valinylaminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 2

- Z phényl-1 [(α diméthyl glycyl) aminométhyl]-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 3

20

- Z phényl-1 (L tryptophanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, fumarate 4

- Z phényl-1 (sarcosinyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 5

25

- Z phényl-1 [(NN diméthyl glycyl) aminométhyl]2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, oxalate 6

30

- Z phényl-1 (L valinyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, fumarate 7

- Z phényl-1 (L alanyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide 8

35

- Z phényl-1 (L phényl glycyl aminométhyl)-2 NN diéthyl cyclopropane carboxamide, chlorhydrate 9

4 - Un procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1, 2, 3 et dans lesquels R = H, caractérisé en ce que l'on traite un "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN dialkyl cyclopropane carboxamide par l'acide formique en présence d'un agent deshydratant.

5

5 - Un procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1, 2 et 3 et dans lesquels R est différent de H, caractérisé en ce que l'on traite un "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN dialkyl cyclopropane carboxamide par un aminoacide N protégé et activé, puis on déprotège de la fonction N terminale.

10

6 - Un procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'acide est protégé par un groupe butyloxycarbonyl et la déprotection réalisée par traitement à l'acide trifluoroacétique.

15

7 - Un procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'acide est protégé par un groupe benzyloxycarbonyl et la déprotection réalisée par hydrogénolyse.

20

8 - Un procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'acide est protégé par un groupe phthaloyl et la déprotection réalisée par traitement à l'hydrazine.

25

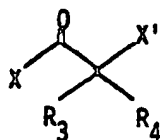
9 - Un procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'acide peut être activé sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride mixte.

30

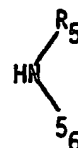
10 - Un procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1, 2 et 3 et dans lesquels R est différent de H, caractérisé en ce que l'on traite un "Z" phényl-1 aminométhyl-2 NN dialkyl cyclopropane carboxamide par un halogénure d' α halogénoalkyle

III

35



III



IV

puis par une amine IV, les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ayant la même signification que dans la revendication 1 et R_6 pouvant en outre représenter un radical benzyl qui peut être éliminé par hydrogénation catalytique.

5 X et X' identiques ou différents représentent un halogène tel que chlore ou brome.

11 - A titre de médicaments nouveaux utiles en thérapeutique humaine, les composés selon l'une des revendications 1, 2 et 3.

10

12 - A titre de médicaments nouveaux utiles dans le traitement des troubles du système nerveux central, les composés selon l'une des revendications 1, 2 et 3.

15

13 - Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif au moins un dérivé selon les revendications 1, 2 et 3, associées à un support pharmaceutiquement acceptable.

20

25

30

35

